

HARD CAPSULE OF CYTARABINE OCTAPHOSPHATE**Publication number:** JP6040923**Publication date:** 1994-02-15**Inventor:** AOKI MINORU; OTAKI HIROSHI; NAKADA MINORU;
FUKUI SHINJI; TERADA TAKASHI**Applicant:** NIPPON KAYAKU KK**Classification:****- international:** A61K9/16; A61K9/48; A61K31/70; A61K31/7042;
A61K31/7052; A61K31/7064; A61K31/7068;
A61K47/02; A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38;
A61P3/06; C07H19/10; C07H19/10; A61K9/16;
A61K9/48; A61K31/70; A61K31/7042; A61K47/02;
A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61P3/00;
C07H19/00; C07H19/00; (IPC1-7): C07H19/10;
A61K31/70; A61K9/16; A61K9/48; A61K47/02;
A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38**- European:****Application number:** JP19930096482 19930401**Priority number(s):** JP19930096482 19930401; JP19920109053 19920403[Report a data error here](#)**Abstract of JP6040923**

PURPOSE: To obtain a hard capsule, excellent in disintegrability and stability of COP and useful as an oral antitumor agent. **CONSTITUTION:** The hard capsule of cytarabine octaphosphate is characterized by including (1) the cytarabine octaphosphate (COP), (2) a polymer compound acting as a disintegrating agent and (3) an alkali.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

B11

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-40923

(43) 公開日 平成6年(1994)2月15日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/70	ADN	8314-4C		
9/16	S	7329-4C		
9/48	C	7329-4C		
47/02	Z	7433-4C		
47/32	B	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数5(全5頁) 最終頁に統く

(21) 出願番号	特願平5-96482	(71) 出願人	000004086 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
(22) 出願日	平成5年(1993)4月1日	(72) 発明者	青木 稔 東京都北区志茂3-29-16
(31) 優先権主張番号	特願平4-109053	(72) 発明者	大滝 浩 埼玉県与野市上落合1090
(32) 優先日	平4(1992)4月3日	(72) 発明者	中田 実 埼玉県北本市東間5-90, 1-207
(33) 優先権主張国	日本(J P)	(72) 発明者	福井 伸治 東京都杉並区高円寺北3-41-4
		(72) 発明者	寺田 隆 埼玉県鴻巣市ひばり野1-16-10

(54) 【発明の名称】 シタラビンオクホスファート硬カプセル剤

(57) 【要約】

【構成】 (1) シタラビンオクホスファート、(2) 崩壊剤として作用する高分子化合物及び(3) アルカリを含有することを特徴とするシタラビンオクホスファート硬カプセル剤を提供する。

【効果】 本発明による硬カプセル剤は崩壊性、COPの安定性共に優れ経口用抗腫瘍剤として有用である。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】(1) シタラビンオクホスファート、
 (2) 崩壊剤として作用する高分子化合物及び(3) アルカリを含有することを特徴とするシタラビンオクホスファート硬カプセル剤。

【請求項2】崩壊剤として作用する高分子化合物が低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファー化デンプン及び架橋結合したポリビニルピロリドンの中から選択されたものである請求項1記載の硬カプセル剤。

【請求項3】崩壊剤として作用する高分子化合物の量が、シタラビンオクホスファート1重量部に対し0.5~4重量部含有することを特徴とする請求項1記載の硬カプセル剤。

【請求項4】アルカリをシタラビンオクホスファート1重量部に対し0.002~0.3重量部含有することを特徴とする請求項1記載の硬カプセル剤。

【請求項5】崩壊剤として作用する高分子化合物の量が处方重量に対し10~80W/W%含有することを特徴とする請求項1記載の硬カプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は経口投与の出来る抗体血病薬として有用なシタラビンオクホスファート(4-アミノ-1-β-D-アラビノフラノシリ-2(1H)-ビリミジノン-5'--(ナトリウムオクタデシルホスファート))の硬カプセル剤に関する。

【0002】

【従来の技術】シタラビンオクホスファート(以下COPという)は特開昭62-273993、特開昭62-221696などにより知られている。また、アラビノフラノシリトシン-5'ーリン酸(Ara-CMP)のステアリルエステルのカプセル剤は特開昭55-2601により知られている。この製剤においては、馬鈴薯デンプン及び乳糖を添加して用いカプセル剤としている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来のデンプンおよび乳糖を加えて、COPをカプセル剤などの経口製剤としようとするCOPに対してかなりの量を添加しないと分散性などが悪いために、治療に必要な量を服用する場合、製剤が大型化し服用し難くなる。また崩壊性を満足させるためには大量の添加量が必要となり、その影響でCOPの安定性が悪くなり分解物が生じ含量低下が認められるなどの問題点が見い出された。又、COPはpH4以下の酸性溶液中では極めて溶けにくくなる性質がある。従ってCOPを圧縮して錠剤としたり、単にカプセルに充填しただけでは酸性溶液での崩壊が著しく遅くなるという不都合が生じる。胃内の生理的pHを考慮すると酸性でも崩壊の良好な製剤が望まれる。本発明はCOP

Pの安定性にすぐれ、更に酸性溶液中でも崩壊性を損なうことのない硬カプセル剤を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記目的を達成するために、COPに種々の添加剤を加え良好な崩壊性とCOPの安定性が得られるかを検討した。その結果、崩壊剤として作用する高分子化合物、殊に低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファー化デンプン及び架橋結合したポリビニルピロリドンから選ばれる高分子化合物を一定量添加するとき、崩壊性に優れ、しかもCOPの安定性の良い硬カプセルが得られることを見い出した。更にアルカリを添加することで安定性が向上することを見出し、本発明に到達した。

【0005】すなわち、本発明は(1)シタラビンオクホスファート、(2)崩壊剤として作用する高分子化合物、及び(3)アルカリを含有することを特徴とするシタラビンオクホスファート硬カプセル剤に関する。

【0006】本発明をさらに詳しく説明すると、本発明での崩壊剤として作用する高分子化合物としては薬学的に許容されるものであればよく、例えば化学的に修飾されたデンプン類、セルロース誘導体及びポリビニルピロリドン誘導体などがあげられ、具体的には低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファー化デンプン、架橋結合したポリビニルピロリドン、架橋結合したカルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロビルスターチ等が挙げられる。これらの高分子化合物の中で、好ましくは低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファー化デンプン及び架橋結合したポリビニルピロリドンが挙げられる。更に好ましくは、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファー化デンプンが挙げられる。

【0007】本発明において使用する高分子化合物として挙げた低置換度ヒドロキシプロビルセルロースとは、セルロースの低置換度ヒドロキシプロビル化したものであり、例えば、第十一改正日本薬局方記載のものでよくヒドロキシル基のプロビル化率が7~16%であるものがあげられる。又、カルボキシメチルスターチナトリウムとは水溶性でんぶん系高分子であり、例えば日本薬局方外医薬品成分規格(1986)に記載されたものでよく、カルボキシメチル基の置換度が0.3~0.5程度のものが好ましい。

【0008】又、部分アルファー化デンプンとはデンプンをアルファー化したものであり、日本薬局方外医薬品成分規格(1986)に収載されたものである。更に、架橋結合したポリビニルピロリドンとはピリドンの架橋重合した非水溶性高分子であり、例えばコリド

ンCL (BASF社) の名称で市販されている。

【0009】又、架橋結合したカルボキシメチルセルロースナトリウムとはカルボキシセルロースナトリウムを一部自己架橋させたものであり、例えばクロスカルメロースナトリウムがある。

【0010】更に、ヒドロキシプロビルターチとはデンプンのヒドロキシプロビルエーテル体であり、具体的には日本薬局方外医薬品成分規格(1986)に記載されているもの等があげられる。

【0011】これら崩壊剤として作用する高分子化合物の添加量は、通常COP1重量部に対して0.5~4重量部程度であり、好ましくは1~3.5重量部、更に好ましくは1.3~3.0重量部である。これらは単独で用いても、あるいは2種以上併用しても何ら差し障りない。

【0012】一方、本発明におけるアルカリとしては特に限定されるものではなく、医薬用の添加剤として使用可能のものであればよい。かかる具体例としては、たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等があげられ、これらのアルカリは単独で用いても、あるいは2種以上併用しても何ら差し障りない。通常、好ましくは炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムが用いられている。アルカリの添加量はCOP1重量部に対し、0.002~0.3重量部、好ましくは0.005~0.2重量部より好ましくは0.007~0.07重量部程度でよい。

【0013】本発明の硬カプセルに充填する各处方成分の割合は、COP5~50w/w%、好ましくは10~47w/w%より好ましくは20~40w/w%、崩壊剤として作用する高分子化合物10~80w/w%、好ましくは15~75w/w%、更に好ましくは30~70w/w%、アルカリ0.1~8.0w/w%、好ましくは0.2~4.0w/w%程度である。残部はその他の添加剤であり、0~84w/w%、好ましくは1~74%程度である。

【0014】本発明の硬カプセル剤を得るために、適当なその他の添加剤、例えば賦形剤、結合剤及び滑沢剤を添加することができる。賦形剤としては、コーンスターチ、パレイショデンプン、小麦粉等のデンプン類及び乳糖、マンニトール、ぶどう糖などの糖類があげられ、COP1重量部に対し0.5~7重量部、好ましくは1~5重量部程度添加してもよい。

【0015】又、結合剤としてはヒドロキシプロビルセルロース、メチルセルロース等の水溶性セルロースエーテル誘導体、あるいはポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、澱粉のり、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー(Eudragit)、アラビアゴム等があげられ、COP1重量部に対し0.005~0.2重量部、好ましくは0.01~0.1重量部程度添加してもよい。

【0016】更に、滑沢剤としては、ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸塩、タルク、ロイシン、カルナウバロウ、カカオ脂、ポリエチレングリコール、セタノール、パラフィン等が用いられ、COP1重量部に対し0.005~0.10重量部、好ましくは0.009~0.05重量部程度添加される。

【0017】本発明の硬カプセル剤を製造するために用いるCOPは、特開昭62-221696で開示している吸湿性のない安定な結晶である。カプセルへ各处方成分を充填するには、通常、湿式造粒法あるいは乾式造粒法を用い造粒した後、カプセルに充填し本発明品を得る。

【0018】湿式造粒とは、COPと添加物を均一に混合した後、適当な溶媒で練合して造粒し乾燥後、必要に応じて造粒物の破碎等を行い、適当な粒径通常8メッシュ以下、好ましくは20メッシュ以下になるよう調製する方法である。溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、アセトン、酢酸エチル、ジクロロエタン、シクロヘキサン等が使用されるが、溶媒の残留を考慮するとエタノールが好ましく、更に取扱い上の安全性を考えると、含水エタノールが好適である。

【0019】乾式造粒とは、COPと添加物を均一に混合した後、圧縮成形してフレーク状あるいはペレット状となし、その圧縮成形物を破碎し適当な粒径通常8メッシュ以下、好ましくは20メッシュ以下になるよう調製する方法である。

【0020】以下に実施例を示し本発明を具体的に説明する。

実施例1

COP2.5部、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース(信越化学:L-HPC)3.5部、マンニトール5.5部、パレイショデンプン6.8部、ヒドロキシプロビルセルロース2部、炭酸ナトリウム4部を混合し、60%含水エタノールで練合し造粒後、50℃で乾燥する。乾燥後、20メッシュ以下に破碎し、ステアリン酸マグネシウム1部を混合した後、190mgを3号硬カプセルに充填し本発明品を得た。

【0021】実施例2

COP5.0部、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース(信越化学:L-HPC)8.0部、マンニトール5.5部、メチルセルロース2部、炭酸ナトリウム2部を混合し、70%含水エタノールで練合し造粒後、60℃で乾燥する。乾燥後、16メッシュ以下に破碎し、ステアリン酸マグネシウム1部を混合した後、190mgを3号硬カプセルに充填し本発明品を得た。

【0022】実施例3

COP5.0部、部分アルファ化デンプン(旭化成:PCS)15.0部、ポリビニルピロリドン4部、炭酸カリウム2部を混合し、乾式造粒機(ターボ工業:ローラコンパクター)を用いてフレーク状に圧密成形した後20

5

メッシュ以下に破碎し、乾式造粒物とした。更にステアリン酸1部を加え混合した後、207mgを3号硬カプセルに充填し本発明品を得た。

【0023】実施例4

COP100部、架橋結合したポリビニルピロリドン（BASF社：コリドンCL）220部、炭酸カリウム3部を混合後、乾式造粒機（ターボ工業：ローラコンパクター）を用いフレーク状に圧密成形した後20メッシュ以下に破碎し、乾式造粒物とした。更にタルク2部を加え混合した後、325mgを1号硬カプセルに充填し本発明品を得た。

【0024】実施例5

COP100部、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース（信越化学：L-HPC）165部、炭酸ナトリウム1部、ヒドロキシプロビルセルロース3部を混合し、70%含水エタノールで練合し造粒後、60℃で乾燥する。乾燥後、20メッシュ以下に破碎し、ステアリン酸マグネシウム1部を混合した後、270mgを2号硬カプセルに充填し本発明品を得た。

【0025】実施例6

10

20

表1

試 料	崩 壊 時 間 (平均値)
実施例1の硬カプセル剤	3分50秒～6分40秒 (5分13秒)
実施例2の硬カプセル剤	4分20秒～6分40秒 (5分22秒)
実施例3の硬カプセル剤	3分18秒～3分45秒 (3分25秒)
実施例4の硬カプセル剤	3分35秒～4分20秒 (3分53秒)
実施例5の硬カプセル剤	5分00秒～8分00秒 (6分15秒)
実施例6の硬カプセル剤	3分05秒～3分57秒 (3分29秒)

【0028】本発明品はいずれも10分以内と優れた崩壊性を示した。このことは胃内の生理的pH、すなわち酸性でも崩壊の良好な製剤が得られることを示す。

【0029】試験2. 安定性試験

40

本発明硬カプセル剤の安定性につき、苛酷条件下及び長期保存下で試験を行った。

1. 苛酷条件

本発明硬カプセル剤及び対照のカプセル剤を、65℃相対湿度73%の苛酷条件下で30日保存し、シタラビンオクホスファートの含量を測定した。含量は液体クロマトグラフ法によりシタラビンオクホスファートと分解物の面積百分率よりもとめた。結果を表2に示す。

【0030】

【表2】

6

COP25部、カルボキシメルスターチナトリウム35部、マンニトール55部、パレイショデンプン68部、ヒドロキシプロビルセルロース2部、炭酸ナトリウム4部を混合し、60%含水エタノールで練合し造粒後、50℃で乾燥する。乾燥後、20メッシュ以下に破碎し、ステアリン酸マグネシウム1部を混合した後、190mgを3号硬カプセルに充填し本発明品を得た。

【0026】

【作用】次に、本発明の硬カプセル剤の崩壊性と安定性につき試験を行った。

試験1. 崩壊試験

本発明硬カプセル各6個の崩壊時間を第十一改正日本薬局方記載の崩壊試験法に準じ、崩壊試験装置及び試験液として第1液（塩化ナトリウム2.0gに希塗酸24.0ml及び水を加えて溶かし1000mlとする。pHは約1.2である）を用い液温37℃にて測定した。結果を表1に示す。

【0027】

【表1】

表2

試 料	含 量 (%)
実施例1の硬カプセル剤	100.0
実施例2の硬カプセル剤	100.0
実施例3の硬カプセル剤	100.0
実施例5の硬カプセル剤	100.0
実施例6の硬カプセル剤	100.0
対照カプセル剤	87.5

【0031】*対照カプセル剤の処方; COP 10部、結晶セルロース 50部、ステアリン酸マグネシウム 3

部、乳糖 100部、馬鈴薯デンプン 100部を混和して 1錠 263mg あてのカプセルを製造する。

【0032】本願の硬カプセル剤の過酷条件下でのCOPの含有量は100%であり含量が低下することはなかった。一方、対照の硬カプセル剤のCOPの含有量は87.5%と著しく含量が低下した。

【0033】2. 長期保存

本発明硬カプセル剤を、室温42ヶ月間保存後、含量を測定したが、本願発明のいずれの実施例の硬カプセル剤も含量が低下することはなかった。

【0034】

【発明の効果】以上から明らかなように、本願硬カプセル剤は崩壊剤として作用する高分子化合物及びアルカリを添加することにより、崩壊性及び安定性の優れた製剤を得た。又、製剤あたりのCOPは高用量のものが可能となり、臨床適用上有用なものが得られた。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 47/32	Z	7433-4C		
47/36	B	7433-4C		
	Z	7433-4C		
47/38	B	7433-4C		
	Z	7433-4C		

// C07H 19/10